

Primárne kutánne lymfómy

MUDr. Miriam Ladická

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Primárne kutánne lymfómy (PCL) patria do skupiny extranodálnych lymfoproliferatívnych ochorení (LPO). Sú definované ako non-Hodgkinove lymfómy, ktoré sa v čase diagnózy manifestujú postihnutím kože bez dôkazu ochorenia v iných extrakutánných oblastiach. Pre túto skupinu sa vypracovali špeciálne klasifikačné systémy, ktoré umožňujú optimálny výber liečby. Liečba je pre jednotlivé podtypy PCL odlišná a najčastejšie sa používa lokálna liečba. Prognóza závisí hlavne od histologických podtypov a klinického štádia.

Kľúčové slová: mycosis fungoides, Sézaryho syndróm, primárny kutánný lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm.

Primary cutaneous lymphomas

Primary cutaneous lymphomas (PCL) belong to the group of extranodal lymphoproliferative disorders. PCL are defined as non-Hodgkin lymphoma that present in skin with no evidence of extracutaneous disease at time of diagnosis. There are different staging and classification systems, which are useful for optimal choice of treatment. Treatment is different for every subtypes PCL and local treatment is used most frequently. Prognosis is depended mainly on histological subtype and on clinical stage.

Key words: mycosis fungoides, Sézary syndrome, primary cutaneous lymphoma, non-Hodgkin lymphoma.

Úvod

Primárne kutánne lymfómy (PCL) sú definované ako non-Hodgkinove lymfómy (NHL), ktoré sa v čase diagnózy manifestujú postihnutím kože bez dôkazu ochorenia v iných extrakutánných oblastiach. Po gastrointestinálnych lymfómoch sú PCL druhou najčastejšou skupinou extranodálnych NHL. Odhadovaná ročná incidencia je 1/100 000. Túto skupinu lymfómov treba odlišiť od nodálnych či systémových foriem lymfómov, pri ktorých nastáva sekundárne postihnutie kože, pretože majú iné klinické prejavy, rozdielnu prognózu a vyžadujú iný terapeutický prístup. Podľa súčasnej World Health Organization a European Organization for Research and Treatment (WHO-EORTC) klasifikácie rozlišujeme kutánne T-bunkové lymfómy (CTCL), s výskytom približne 75 – 80 % zo všetkých PCL, a kutánne B-bunkové lymfómy, približne 25 – 30 % všetkých PCL. Presné rozdelenie je v tabuľke 1.

Diagnóza a staging ochorenia

Na potvrdenie diagnózy PCL je nevyhnutné histologické a imunohistochemické vyšetrenie. Diagnóza sa dá stanoviť iba z reprezentatívnej biopsie s dostatočnou hrúbkou a šírkou (preferovať excíziu biopsiu, pri punkčnej biopsii je potrebný priemer minimálne 4 mm). Prietoková cytometria tkaniva nenahrádza imunohistochemické vyšetrenie. Jej nevýhodou sú: 1. problémy so získaním dostatočnej suspenzie viabilných buniek, 2. chýbanie informácií o architektúre a 3. potreba čerstvého materiálu.

Vstupné vyšetrenie by sa malo začať anamnézou so zameraním sa na B-symptomatológiu (definovaná je ako prítomnosť teplôt nad 38 °C, redukcia hmotnosti o 10 % za posledných 6 me-

siacov, nočné potenie) a fyzikálnym vyšetrením. Medzi vstupné laboratórne vyšetrenia patrí krvný obraz s diferenciálom, biochemické vyšetrenie.

Biopsia a aspirát kostnej drene (KD) sú požadované pri lymfómoch so stredne agresívnym až veľmi agresívnym správaním (ako sú lymfómy z buniek prirodzených zabíjačov (NK) a T-buniek, agresívne CD8+ T-bunkové lymfómy, γ/δ T-bunkové lymfómy a difúzny veľkobunkový B-bunkový lymfóm, „leg type“). Pri lymfómoch s indolentným správaním (napríklad primárny kutánný B-bunkový lymfóm marginálnej zóny, PCMZL; primárny kutánný lymfóm folikulových centier, PCFCL a primárny kutánný CD30+ anaplastický veľkobunkový lymfóm, PCALCL) vyšetrenie KD nie je potrebné, pokiaľ nie je dôvod na jeho realizáciu na základe iných stagingových vyšetrení (napríklad zmeny v krvnom obraze). Štandardným zobrazovacím vyšetrením je vyšetrenie počítačovou tomografiou. Stúpa počet informácií o použití pozitronovej emisnej tomografie v stagingu a monitorovaní liečebnej odpovede u pacientov s lymfoproliferatívnym ochorením (LPO). PET vyšetrením sa pri stagingu PCL môžu vizualizovať relatívne malé metabolicky aktívne lézie. U pacientov, u ktorých nie je možné zrealizovať CT vyšetrenie, je alternatívou vyšetrenie magnetickou nukleárnou rezonanciou (MNR). Prehľad základných vstupných vyšetrení je v tabuľke 2.

Ann Arbor klasifikácia sa v prípade lymfómov s primárnym extranodálnym postihnutím vrátane PCL nepoužíva. Pacienti sa podľa nej zaradovali do vyššieho štádia a boli tak zbytočne liečení agresívnejšími liečebnými modalitami. TNM klasifikácia sa najčastejšie používa na stanovenie rozsahu malígnych ochorení nelymfó-

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 85–93

Tabuľka 1. WHO-EORTC klasifikácia primárnych kutánných lymfómov (1)

Kutánne T-bunkové lymfómy (CTCL)
Mycosis fungoides (MF)
Variety MF
Folikulotropný MF
Pagetoidná retikulóza
Granulomatózne voľná koža (granulomatous slack skin)
Sézaryho syndróm (SS)
T-bunková leukémia/lymfóm dospelých
Primárne kutánne CD30-pozitívne lymfoproliferatívne ochorenia
Primárny kutánný anaplastický veľkobunkový lymfóm
Lymfomatoidná papulóza
Subkutánný panikulitide podobný T-bunkový lymfóm
Extranodálny lymfóm z NK a T-buniek, nazálneho typu
Primárny kutánný periférny T-bunkový lymfóm bez bližšej špecifikácie
Agresívny epidermotropický CD8 pozitívny CTCL (dočasne)
Kutánný γ/δ T-bunkový lymfóm (dočasne)
CD4-pozitívny pleomorfný CTCL z malých/stredne veľkých buniek (dočasne)
Kutánný B-bunkový lymfóm
Primárny kutánný B-bunkový lymfóm marginálnej zóny
Primárny kutánný imunocytóm
Primárny kutánný plazmocytóm
Folikulová hyperplázia s monotypickými plazmocytmi
Primárny kutánný lymfóm folikulových centier
Typ rastu: folikulový, folikulový a difúzny, difúzny
Primárny kutánný difúzny veľkobunkový B-bunkový lymfóm, „leg type“
Primárny kutánný difúzny veľkobunkový B-bunkový lymfóm, ostatné
Intravaskulárny veľkobunkový B-bunkový lymfóm
Prekursorové hematologické neoplázie
CD4+/CD56+ hematodermické neoplázie (blastický NK bunkový lymfóm)
Vysvetlivky: NK – natural killer (prirodzené zabíjače)

Tabuľka 2. ISCL/EORTC odporúčania na vstupné vyšetrenia kutánných lymfómov iných ako MF/SS

Laboratórne vyšetrenia
Krvný obraz, biochémia vrátane laktátdehydrogenázy Imunofenotypizácia periférnej krvi, ak je indikované
Zobrazovacie vyšetrenia*
CT hrudníka, brucha a panvy s kontrastom alebo celotelové PET-CT (18F-FDG) CT, respektíve USG krku, ak je klinicky indikované
Kostná dreň – aspirát a trepanobiopsia
Požadované vyšetrenie pri kutánných lymfómoch so stredným až s agresívnym klinickým správaním, ako je klasifikované podľa WHO-EORTC klasifikácie. Zvážiť pri kutánných lymfómoch s indolentným správaním. Vyšetrenie nie je potrebné, ak nie je indikované na základe iných stagingových vyšetrení (napríklad zmeny v krvnom obraze)
Ďalšie vyšetrenia, ak je klinicky indikované
Lumbálna punkcia s vyšetrením likvoru a zobrazovacie vyšetrenia na vylúčenie postihnutia CNS u pacientov s vysokým rizikom postihnutia CNS (napríklad NK/T-bunkové lymfómy)
* <i>Lymfatická uzlina > 1 cm v krátkej osi a alebo so signifikantne zvýšenou metabolickou aktivitou by mala byť odobratá na histologické vyšetrenie, preferovaná je excízia biopsia</i> Vysvetlivky: CNS – centrálny nervový systém

Tabuľka 3. ISCL/EORTC návrh na TNM klasifikáciu kutánných lymfómov iných ako MF/SS (1)

T
T1a Solitárna lézia s priemerom < 5 cm T1b Solitárna lézia s priemerom > 5 cm
T2 Regionálne postihnutie kože s mnohopočetnými léziami limitovanými na 1 alebo 2 na seba priľahajúce oblasti tela*
T2a Všetky lézie na ploche s priemerom < 15 cm T2b Všetky lézie na ploche s priemerom > 15 cm a < 30 cm T2c Všetky lézie na ploche s priemerom > 30 cm
T3 Generalizované postihnutie kože T3a Početné lézie 2 oblastí, ktoré navzájom nesusedia T3b Početné lézie postihujúce ≥ 3 oblasti tela
N
N0 Bez klinického alebo patologického postihnutia LU
N1 Postihnutie 1 oblasti LU†, ktorá zabezpečuje drenáž oblasti súčasného alebo predchádzajúceho postihnutia kože
N2 Postihnutie ≥ 2 oblastí LU alebo postihnutie hoci ktorej oblasti LU†, ktorá nesúvisí s drenážou oblasti súčasného alebo predchádzajúceho postihnutia kože
N3 Postihnutie centrálnych LU
M
M1 Bez prítomnosti extrakutánneho postihnutia kože
M2 Prítomné extrakutánne postihnutie

mového pôvodu. Pre diagnózy mycosis fungoides (MF) a Sézaryho syndróm (SS) sa zaviedol TNM+B (blood) systém, ktorý umožnil vhodný výber liečby a štandardizáciu stratifikácie do klinických skúšok (tabuľka 10 a 11). Túto klasifikáciu nie je však možné použiť pri ostatných typoch primárnych kožných lymfómov, a tak sa vytvo-

Tabuľka 4. Základné charakteristické údaje o primárnych kutánných B-bunkových lymfómoch (2)

WHO 2008 klasifikácia	PCMZL	PCFCL	PCLBCL, LT
Klinické prejavy	Solitárne alebo početné papuly, plaky alebo noduly prednostne lokalizované na končatinách Niekoľko asociované s infekciou <i>Borelia burgdorferi</i>	Solitárne tumory alebo skupiny tumorov na hlave alebo na trupe	Solitárne tumory alebo skupiny tumorov na nohách, zriedkavo v iných oblastiach
Histopatológia	Časté kutánne relapsy Zriedkavé extrakutánne šírenie	Kutánne relapsy v 20 % Extrakutánne šírenie v 5 – 10 %	Frekventné relapsy a extrakutánne šírenie
Imunofenotyp	Nepravideľné alebo difúzne infiltráty zložené z malých B-buniek, vrátane buniek marginálnej zóny (podobné centrocytom), lymfoplazmatických a plazmatických buniek	Monotypický slg alebo jeho absencia, CD20+, CD79a+, bcl-6+, Bcl-2-, MUM-1-, CD10±, FOXP1(±)	Monotypický slg a/alebo clg, CD20+, CD79a+, bcl-6+(-), Bcl-2-, MUM-1+, CD10-, FOXP1+
Prognóza	5-ročné prežítie > 95 %	5-ročné prežítie 95 %	5-ročné prežítie 50 %
Vysvetlivky: PCMZL – primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCFCL – primary cutaneous follicle center cell lymphoma, PCLBCL, LT – primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type			

Tabuľka 5. Odporúčaná liečba pre primárne kutánne B-bunkové lymfómy (2)

Typ lymfómu a rozsah ochorenia	Prvá línia liečby	Alternatívna liečba
PCMZL		
Solitárny/lokalizovaný	Lokálna RAT Excízia ATB*	IFN α i.l. Rituximab i.l. Kortikosteroidy i.l.
Multifokálny	„Watch and wait“ Lokálna RAT Chlorambucil¶ Rituximab i.v. ATB*	INF α i.l. Rituximab i.l. Kortikosteroidy lokálne alebo i.l.
PCFCL		
Solitárny/lokalizovaný	Lokálna RAT Excízia	INF α i.l. Rituximab i.l.
Multifokálny	„Watch and wait“ Lokálna RAT Rituximab i.v.	R-CVP/CHOP#
PCLBCL, LT		
Solitárny/lokalizovaný	R-CHOP± RAT	Lokálna RAT Rituximab i.v.
Multifokálny	R-CHOP	Rituximab i.v.
* v prípade dokázania infekcie <i>Borelia burgdorferi</i> ¶ alebo iná monoterapia, respektíve kombinované režimy vhodné na indolentné B-bunkové lymfómy # vo výnimočných prípadoch alebo u pacientov s extrakutánym ochorením PCMZL – primary cutaneous marginal zone lymphoma, RAT – rádioterapia, ATB – antibiologická liečba, IFN α – interferón alfa, i.l. – intraleziálna liečba, i.v. – intravenózna liečba, PCFCL – primary cutaneous follicle center cell lymphoma, PCLBCL, LT – primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, adriamycín, vinkristín, prednizon, R-CVP; rituximab, cyklofosfamid, vinkristín, prednizon		

ril nový stagingový klasifikačný TNM systém. Pre klinickú a patologickú heterogenitu PCL je navrhovaný stagingový systém zameraný čisto na anatomický opis rozsahu ochorenia (tabuľka 3). Keďže pri PCL chýba extrakutánne ochorenie, všetci pacienti majú v úvode ochorenia N0 a M0. Tento stagingový systém umožňuje N a M klasifikáciu v čase relapsu alebo progresie ochorenia. Požaduje sa, aby postihnuté LU a orgány boli, ak je to možné, histologicky vyšetrené z najmenej

jedného miesta klinického postihnutia. Definícia periférnych a centrálnych oblasti LU je zhodná s Ann Arbor systémom (1).

Primárne B-bunkové lymfómy

Podľa poslednej WHO klasifikácie z roku 2008 primárny kutánný lymfóm folikulových centier (PCFCL) a primárny kutánný difúzny veľkobunkový B-bunkový lymfóm, „leg type“ (PCLBCL) tvoria samostatné jednotky.

Primárny kutánný lymfóm z B-buniek marginálnej zóny (PCMZL) je súčasťou širokej kategórie extranodálnych lymfómov z B-buniek marginálnej zóny.

Medzi indolentné formy, ktoré spravidla nevyžadujú systémovú chemoterapiu, patria PCFCL a PCMZL.

Základné charakteristické klinické, histologické a imunofenotypové vlastnosti týchto foriem lymfómov sú v tabuľke 4. Zriedkavé typy primárnych kutánných B-bunkových lymfómov, ktoré príležitostne postihujú iba kožu (intravaskulárny veľkobunkový B-bunkový lymfóm a plazmoblastový alebo lymfoblastový lymfóm), nie sú predmetom tohto článku.

Špecifická vstupných vyšetrení

V selektovaných prípadoch sa odporúča vyšetrenie elektroforézy séra na vylúčenie monoklonovej gamapatie. Keďže sa v európskych krajinách s endemickým výskytom infekcie vyvolanej *Boreliu burgdorferi* u významného počtu prípadov zistila asociácia medzi touto infekciou a PCMZL, odporúča sa vyšetriť z kožnej biopsie prítomnosť *B. burgdorferi* sérologicky alebo priamo reakciou polymerázových reťazcov (polymerase chain reaction, PCR). Vyšetrenie KD sa odporúča pri PCLBCL a je fakultatívne pri indolentných formách (PCMZL a PCFCL).

Liečba

1. Primárny kutánný lymfóm B-buniek marginálnej zóny

Solitárne lézie alebo niekoľko rozptýlených lézií sa najlepšie liečia excíziou alebo lokálnou rádioterapiou (RAT) v dávke 20 – 36 Gy. Pri multifokálnom postihnutí panel expertov odporúča stratégiu „watch and wait“, pri ktorej sú pacienti pravidelne sledovaní a liečené sú iba symptomatické lézie („liečba podľa potreby“). K symptomatickej liečbe patrí lokálna nízкодávková RAT, aplikácia kortikosteroidov a excízia. Lokálna aplikácia interferónu α (INF- α) a rituximabu je t. č. súčasťou klinických štúdií. Pri veľmi extenzívnom kožnom ochorení, obzvlášť u starších pacientov, na obmedzený čas (približne 3 mesiace) možno použiť chlorambucil. Z ďalších možností sú režimy používané v liečbe indolentných lymfómov, ale chýbajú publikované výsledky v liečbe tejto diagnózy. Kombinovaná chemoterapia (CHT) sa v liečbe PCMZL používa iba zriedka. Alternatívou je systémové podanie rituximabu. Vzhľadom na spojitosť PCMZL s infekciou *B. burgdorferi*

Tabuľka 6. Diagnostické kritériá na kožné CD30+ lymfoproliferatívne ochorenia (3)

Lymfomatoidná papulóza
Klinické kritériá
Spontánne sa hojace rekurentné diseminované papulonodulárne lézie, respektíve ich zoskupenia. Spontánna regresia je definovaná ako ústup hoci ktorej lézie, či vnikli alebo nevnikli nové lézie. Môže sa vyskytovať súčasne s MF, pričom sú prítomné typické makuly, plaky alebo tumory.
Histologické kritériá
Typ A: klínovité infiltráty s rozptýlenými alebo zoskupenými CD30+ bunkami zmiešanými s počtom inflamatórných buniek, ako sú malé lymfocyty, neutrofilové, eozinofily, histiocyty. Je to najčastejšie zastúpený typ.
Typ B: Epidermotropické infiltráty malých atypických CD30+ alebo CD30- lymfoidných buniek s cerebriiformným jadrom, ktoré sú podobné MF.
Typ C: kohezívne plochy CD30+ veľkých atypických lymfoidných buniek s primiešaným malým množstvom reaktívnych inflamatórných buniek.
Typ D: epidermotropické infiltráty malých alebo stredne veľkých atypických CD8+ a CD30+ lymfoidných buniek, ktoré sa podobajú primárnemu kutánnemu agresívnemu epidermotropickému CD8+ cytotoxickému T-bunkovému lymfómu
Imunofenotypický nález: CD30+ nádorové bunky, exprimujúce CD4+ vo väčšine prípadov, ale môžu byť aj CD8+ alebo CD56+. Antigény asociované s T-bb, napr. CD45RO, sú exprimované s rôznou stratou pan-T-bb antigénov (CD2, CD3, CD5).
Diferenciálna diagnóza: Výskyt veľkých atypických CD30+ lymfoidných buniek môže byť pri rôznych inflamatórných alebo infekčných ochoreniach.

Primárny kutánný anaplastický veľkobunkový lymfóm

Klinické kritériá
Nodulárne lézie vyskytujúce sa solitárne, v skupinách alebo multifokálne Vylúčenie prítomnosti extrakutánného postihnutia a prítomnosti iných kutánných T- bb lymfómov
Histologické kritériá
Denzné nodulárne dermálne infiltráty zložené z veľkých pleomorfných, anaplastických alebo imunoblastických buniek s veľkým, nepravidelným jadrom a bohatou svetlou alebo eozinofilnou cytoplazmou. Môžu byť prítomné zhluky malých reaktívnych lymfocytov a eozinofilov medzi nádorovými bunkami alebo v ich okolí.
Imunofenotypický nález: CD30+ je exprimovaný v minimálne 75 % nádorových buniek. Vo väčšine prípadov sú exprimované znaky CD4 a CD8 s rôznou stratou pan- T bb antigénov (CD2, CD3, CD5). Na rozdiel od nodálneho ALCL chýba epiteliálny membránový antigén a je exprimovaný kutánný lymfocytový antigén (HECA-452). ALK a t(2;5) spravidla chýba. Výskyt ALK je podozrivý z kutánnnej manifestácie systémového ALCL.
Hraničné prípady
V prípade, že v čase diagnostiky nie je možné urobiť presný záver, v mnohých prípadoch sa definitívna diagnóza stanoví až počas sledovania na základe klinického správania ochorenia.
Upozornenie: u pacientov s výskytom krátkotrvajúcich multifokálnych papulonodulárnych lézií je niekedy nemožné rozlíšiť LP a PCALCL, pretože spontánna regresia kožných lézií, typická pre LP, je pozorovaná aj u pacientov s multifokálnym PCALCL.
<i>MF – mykosis fungoides, T-bb – T-bunkový, ALCL – anaplastický veľkobunkový lymfóm, ALK – anaplastická lymfómová kináza, LP – lymfomatoidná papulóza, PCALCL – primárny kutánný anaplastický veľkobunkový lymfóm</i>

Tabuľka 7. Odporúčanie na liečbu CD30+ lymfoproliferatívnych ochorení (3)

Primárny kutánný anaplastický veľkobunkový lymfóm		Lymfomatoidná papulóza		
Lézie				
Solitárne / v skupinách	Multifokálne	Extrakutánne šírenie	Lokalizované / regionálne [¶]	Početné a/alebo generalizované
			Observácia	Observácia
Chirurgická excízia	Metotrexát		Fototerapia ^{&}	Fototerapia ^{&}
		Monoterapia alebo kombinovaná CHT [#]		Metotrexát
RAT	Alternatíva: Retinoidy, INF- α *		Kortikosteroidy lokálne	Kortikosteroidy lokálne
				Alternatíva*: Retinoidy, INF- α

[¶] Alternatíva pre veľké (> 2 cm) a perzistujúce (trvanie lézie > 12 týždňov) lézie môže byť aj RAT alebo chirurgická excízia
^{*} Táto liečba má nízku hladinu odporúčania
[#] V prípade postihnutia kože a lokálnych lymfatických uzlín (LU) vhodné zvážiť lokálnu RAT na LU
[&] Najviac skúseností je s PUVA; alternatívou môže byť UVA alebo UVB
RAT; rádioterapia, INF- α ; interferón- α , CHT; chemoterapia

v prvej línii by sa mala použiť antibiotická liečba (ATB). Hoci sa po liečbe cefalosporínmi dosiahlo niekoľko kompletných remisíí (KR), treba klinickými štúdiami ešte potvrdiť jednoznačný benefit tejto liečby.

2. Primárny kutánný lymfóm folikulových centier

Stratégia liečby je podobná stratégii pre PCMZL. Kombinovaná CHT (R-CVP; rituximab, cyklofosamid, vinkristín, prednizon a R-CHOP;

rituximab, adriblastina, cyklofosfamid, vinkristín, prednizon) sa podáva iba v prípade progresie ochorenia, ktorá nastala po liečbe rituximabom alebo u pacientov s extrakutánnym ochorením. Nedávne štúdie poukazujú na horšiu prognózu u pacientov s prezentáciou PCFCL na dolných končatinách. Hoci ide iba o niekoľko správ, zdá sa, že bude bezpečnejšie u takýchto pacientov postupovať v liečbe podobne ako pri PCLBCL, LT.

3. Primárny kutánný difúzny veľkobunkový B-bunkový lymfóm, „leg typ“

Keďže PCLBCL, LT má histopatologický obraz aj klinické správanie podobné systémovému difúznemu veľkobunkovému B-bunkovému lymfómu, liečba týchto ochorení je identická. V 1. línii sa podáva R-CHOP s lokálnou RAT alebo bez nej. Efektivita tejto liečby pre nízku frekvenciu PCLBCL, LT nie je dostatočne zdokumentovaná. Alternatívnou liečbou u pacientov nevhodných na agresívnu liečbu je lokálna RAT alebo rituximab v monoterapii. Prehľad odporúčanej liečby pre primárne kutánne B-bunkové lymfómy je v tabuľke 5 (2).

Kutánne CD30-pozitívne lymfoproliferatívne ochorenia

Do skupiny primárnych kutánných CD30+ lymfoproliferatívnych ochorení patria lymfomatózna papulomatóza (LP) a primárny kutánný anaplastický veľkobunkový lymfóm (PCALCL) s výskytom 12 % a 8 % zo všetkých kutánných lymfómov. Pre tieto ochorenia je typická expresia CD30 antigénu a majú excelentnú prognózu. LP má roky až desaťročia chronický priebeh v podobe rekurentných papulonodulárnych lézií, ktoré po týždňoch až mesiacoch spontánne ustupujú. Pacienti s LP majú zvýšené riziko vzniku sekundárnych kožných alebo nodálnych lymfoproliferatívnych malignít vrátane mycosis fungoides, kutánneho alebo nodálneho anaplastického veľkobunkového lymfómu a Hodgkinovho lymfómu. Tieto s LP- asociované lymfómy, ktoré sú v niektorých prípadoch klonálne príbuzné, vznikajú u 4 – 25 % pacientov a môžu vzniknúť pred LP, súčasne alebo po ústupe LP. PCALCL sa spravidla manifestuje ako rýchlo rastúci a ulcerujúci tumor alebo vo forme tenkých plakov, ktoré sú solitárne alebo sa vyskytujú v skupinách. Zriedkavo sa môže vyskytovať vo forme multifokálnych lézií. U 44 % pacientov bola pozorovaná spontánna kompletná, respektíve parciálna regresia kožného nálezu. V porovnaní s nodálnym ALCL 5-ročné prežívanie je 75 – 96 %. Na základe údajov u limitovaného počtu pacientov postihnutie lokoregionálnych lymfatických uzlín nie je spojené so

Tabuľka 8. Algoritmus včasnej diagnostiky MF a SS podľa ISCL (4, 5)

	Kritériá	2 body	1 bod
Klinické	Perzistujúce a/alebo progresívne makuly/tenké plaky plus 1) na miestach bez expozície slnkom 2) variabilita veľkosti/tvaru 3) poikilodermia	Hociktoré 2	Hociktorý 1
Histopatologický	Superficiálne lymfoidné infiltráty plus 1) epidermotropizmus bez spongiózy 2) lymfoidná atypia*	Oba	Jeden
Molekulová biológia	Klonálna prestavba génu T-bb receptoru	NA [^]	Prítomný
Imunopatológia	1) < 50 % CD2+, CD3+ a/alebo CD5+T- bb 2) < 10 % CD7+ T-bb 3) epidermálna/dermálna nezhoda CD2, CD3, CD5 alebo CD7#	NA [^]	Hociktorý 1

* Lymfoidná atypia je definovaná bunkami so zväčšením hyperchromatického jadra a nepravidelnými alebo cerebriformnými nukleárnymi kontúrami
T-bunková antigénová deficiencia obmedzená na epidermu
Vysvetlivky: T-bb – T-bunky; NA[^] – nedá sa použiť, ak nie je splnené nejaké hlavné kritérium

Tabuľka 9. Odporúčané vyšetrenia a staging pacientov s MF a SS (4, 5)

Fyzikálne vyšetrenie včítane
Opis typu kožných lézií
Pri makulách/plakoch alebo erythrodermii stanoviť rozsah postihnutia povrchu tela a zaznamenať ulcerózne zmeny na léziách
Pri tumoroch stanoviť počet lézií, objem, najväčšiu léziu a oblasti postihnutia
Identifikácia palpovateľných LU, s veľkosťou $\geq 1,5$ cm alebo tuhých, nepravidelných, fixovaných LU, respektíve LU v zhlukoch,
Identifikácia organomegálie
Biopsia kože
Z najtuhšej oblasti, ak je plánovaná iba jedna biopsia
Vyšetriť imunofenotypizáciou najmenej markery: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 a B- bunkové markery: CD20; CD30 na vylúčenie lymfomatóznej papulomatózy, anaplastického lymfómu alebo veľkobunkovej transformácie
Hodnotenie klonality prestavby TCR génu
Krvné testy
Krvný obraz s náterom, základná biochémia s pečňovými enzýmami, LDH
Prestavba TCR génu alebo príbuznosť ku klonu v koži
Analýza abnormálnych lymfocytov, buď počet SC, a/alebo prietoková cytometria (vrátane CD4+/CD7- alebo CD4+/CD26-)
Rádiodiagnostika
Pacienti v štádiu T1NOB0, bez iných ťažkostí a selektovaní pacienti v štádiu T2NOB0 s limitovaným postihnutím kože: RTG hrudníka alebo USG periférnych LU na vylúčenie ich prítomnosti
Všetci ostatní pacienti: CT vyšetrenie hrudníka, brucha a panvy \pm FDG-PET. NMR môže nahradiť CT vyšetrenie v prípade, že CT vyšetrenie je kontraindikované (napríklad pri renálnej insuficiencii, alergii na kontrastnú látku)
Biopsia lymfatickej uzliny
Excízia biopsia je indikovaná u pacientov s LU 1,5 cm a/alebo, ak sú LU tuhé, nepravidelné, v zhlukoch či fixované
Miesto biopsie: najväčšia LU drénujúca postihnutú oblasť kože alebo v prípade dostupnosti FDG-PET, LU s najväčšou metabolickou aktivitou. Ak sú mnohopočetné LU s rovnakou veľkosťou alebo konzistenciou, poradie výberu je krčná, axilárna a inguinálna oblasť.
Vyšetrenie: patologické vyšetrenie svetelným mikroskopom, prietoková cytometria a prestavba TCR génu.
LDH – laktátdehydrogenáza, LU – lymfatická uzlina, PET – pozitronová emisná tomografia, CT – počítačová tomografia, NMR – nukleárna magnetická rezonancia, USG – ultrasonografia, SC – Sézaryho bunky

zhoršením prognózy. Relapsy limitované iba na kožu sa vyskytujú u 39 % pacientov a mimokožné šírenie sa pozorovalo u 13 % pacientov.

Špecifiká vstupných vyšetrení

Podobne ako pri iných formách kožných lymfómov sa s cieľom stanoviť správnu histologickú diagnózu odporúča buď kompletná excízia, alebo incízia. Histologický nálež PL môže byť

variabilný, v rovnakom čase sa môžu vyskytovať rôzne subtypy (A-D). Dôležité je odlišenie LP a PCALCL od ostatných foriem CTCL alebo od sekundárneho kožného postihnutia pri nodálnom HL alebo pri systémovom ALCL. Bližšie diagnostické kritériá sú v tabuľke 6.

Anamnesticky sú dôležité údaje o predchádzajúcich lymfoproliferatívnych ochoreniach, prítomnosť B-symptómov a informácia

Tabuľka 10. ISCL/EORTC revízia klasifikácie pre MF a SS (4, 5)

TNMB klasifikácia	Charakteristika
Koža	
T1	Limitované makuly, ¹ papuly, a/alebo plaky ² pokrývajúce < 10 % povrchu kože
T1a	Iba makuly
T1b	Plaky ± makuly
T2	Makuly, papuly, alebo plaky pokrývajúce > 10 % povrchu kože
T2a	Iba makuly
T2b	Plaky ± makuly
T3	Jeden alebo viacej tumorov ³ (priemer ≥ 1 cm)
T4	Splývajúci erytém na ploche tela ≥ 80 %
Uzliny	
N0	Žiadne klinicky abnormálne periférne LU ⁴ ; biopsia nie je potrebná
N1	Klinicky abnormálne periférne LU; histopatologicky Dutch grade 1 alebo NCI LN0-2
N1a	Klonálna negativita ⁵
N1b	Klonálna pozitivita ⁵
N2	Klinicky abnormálne periférne LU; histopatologicky Dutch grade 2 alebo NCI LN3
N2a	Klonálna negativita ⁵
N2b	Klonálna pozitivita ⁵
N3	Klinicky abnormálne periférne LU; histopatologicky Dutch grade 3-4 alebo NCI LN4; klonálna pozitivita alebo negativita
Nx	Klinicky abnormálne periférne LU; bez histologického potvrdenia
Orgány	
M0	Bez postihnutia orgánov
M1	Postihnutie orgánov (musí byť patologicky potvrdené ⁶ a malo by byť špecifikované orgánové poškodenie)
Krv	
B0	Bez signifikantného krvného postihnutia: ≤ 5 % lymfocytov periférnej krvi sú atypické (Sézaryho) bunky ⁷
B0a	Klonálna negativita ⁵
B0b	Klonálna pozitivita ⁵
B1	Nízky počet nádorových buniek: > 5 % lymfocytov periférnej krvi sú atypické (Sézaryho) bunky, ale nespĺňajú kritériá B2
B1a	Klonálna negativita ⁵
B1b	Klonálna pozitivita ⁵
B2	Vysoký počet nádorových buniek: ≥ 1000/μL Sézaryho bunky ⁷ s klonálnou pozitivitou ⁵

¹ Makuly sú lézie akejkoľvek veľkosti bez signifikantnej indurácie. Zaznamenať prítomnosť/absenciu hypopigmentácie alebo hyperpigmentácie, šupín, krúst a/alebo poikilodermie

² Plaky sú lézie akejkoľvek veľkosti s induráciou. Zaznamenať prítomnosť alebo absenciu šupín, krúst a/alebo poikilodermie. Treba zdokumentovať histologické prejavy ako folikulotropizmus alebo veľkobunková transformácia (> 25 % veľkých buniek), CD30+ alebo CD30- a klinické prejavy ako napríklad ulcerácie.

³ Tumor sú najmenej jedna solídna alebo nodulárna lézia s priemerom 1 cm so zaznamenaním hĺbky a/alebo vertikálneho rastu. Treba zdokumentovať počet lézií, celkový objem lézií, najväčšiu léziu a oblasti postihnutia, či je prítomná veľkobunková transformácia. Vhodná je fenotypizácia na CD30.

⁴ Abnormálne periférne LU sú pri fyzikálnom vyšetrení v priemere 1,5, respektíve väčšie na pohmat tuhé, nepravidelné, v zhlukoch, fixované, v cervikálnej, supraklavikulárnej, epitrochanterickej, axilárnej, resp. inguinálnej oblasti. Centrálna LU, nie sú t. č. súčasťou nodálnej klasifikácie, ak sa histologicky nedokáže N3 postihnutie LU.

⁵ T-bunkový klon je stanovený reakciou polymerázových reťazcov alebo Southern blot analýzou génov pre T-bunkové receptory

⁶ Slezina a pečeň môžu byť diagnostikované podľa zobrazovacích kritérií

⁷ Sézaryho bunky (SC) sú lymfocyty s hyperkonvolutovaným cerebriformným jadrom. Ak nie je možné použiť SC na stanovenie vysokého počtu nádorových buniek (B2), potom sa môže použiť jedno z nasledujúcich modifikovaných ISCL kritérií spolu s pozitívnou klonálnou prestavbou TCR: 1) zvýšenie CD4+ alebo CD3+ buniek s CD4/CD8 pomerom ≥ 10 resp. 2) zvýšenie CD4+ buniek s abnormálnym fenotypom vrátane straty CD7 alebo CD26.

o spontánných zmenách veľkosti kožných lézií v priebehu niekoľkých týždňov (hlavne pri podozrení na LP), ktoré recidivujú. U pacientov s LP, v prípade vylúčenia patologického nálezu v krvných testoch a negatívnom fyzikálnom náleze, nie je potrebné vykonať radiologické stagingové vyšetrenia a biopsiu KD. V prípade podozrenia na extrakutánnu manifestáciu ochorenia LP je potrebné zrealizovať tieto vyšetrenia. U pacientov s PCALCL je

indikované adekvátne zobrazovacie vyšetrenie (CT, respektíve PET-CT vyšetrenie). V prípade zväčšenia LU > 1,5 cm (pri LP aj PCALCL) sa odporúča jej biopsia. Podľa recentných údajov má úvodné vyšetrenie KD u pacientov s prvou prezentáciou PCALCL iba limitovanú hodnotu. Odporúča sa ju realizovať v prípade multifokálnych tumorov, abnormálnych hematologických výsledkoch a pri extrakutánnom ochorení. Definitívne štádium sa stanovuje podľa odpo-

rúčania International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) a EORTC, tabuľka 3.

Liečba

K dispozícii sú iba limitované údaje z prospektívnych kontrolovaných alebo multicentrických štúdií pre CD30+ LPO. Všeobecné odporúčania pracovných skupín EORTC, ISCL a United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) pre liečbu týchto ochorení vychádzajú z analýzy výsledkov doteraz publikovaných štúdií so zameraním na počet odpovedí, rekurenciu a dĺžku sledovania. Prehľadné informácie o liečbe sú v tabuľke č 7.

1. Primárny kutánný anaplastický veľkobunkový lymfóm

Pri limitovanom ochorení sú v iniciálnej liečbe s efektom najmenej 95 % KR odporúčané chirurgická excízia a RAT. Relapsy sa vyskytujú v 40 % bez ohľadu na liečebnú modalitu, a ak sú limitované na kožu, nezhoršujú prognózu. Podľa publikovaných prác dávka RAT bola 30 – 46 Gy s 2 – 3 cm okrajom nepostihnutej príľahlej kože. Spontánne regresie môžu nastať s mediánom 2 mesiacov a vyskytujú sa hlavne pri limitovaných formách ochorenia. Výsledky po spontánnej regresii iniciálnych aj rekurentných tumorov sú excelentné. Kombinovaná CHT bola najčastejšie používaná pri multifokálnej forme PCALCL s efektom celkovo 92 % KR a 85 % KR, ak sa použil režim CHOP. Relapsy boli v 62 % pre všetkých pacientov s PCALCL a v 71 % u pacientov liečených režimom CHOP. Žiadny s CHT režimom nebol lepší. CHOP v súčasnosti nie je odporúčaný v 1. línii multifokálneho alebo relapsujúceho PCALCL limitovaného iba na kožu. Kombinovaná liečba je indikovaná iba pri extrakutánnom šírení ochorenia. Alternatívna liečba je nízкодávkový metotrexát (MTX) v dávke 5 – 25 mg/týždeň, ktorý nie je myelosupresívny. Sú správy o úspešnom použití systémových retinoidov, INF- α a talidomidu v liečbe multifokálneho PCALCL, ktorý bol refraktérny na inú liečbu. Zdá sa, že je potrebná udržiavacia liečba počas mesiacov až rokov, a to pre jej imunomodulačný efekt.

2. Lymfomatoidná papulóza

Keďže žiadna liečba neovplyvnila priebeh ochorenia a nezabránila vzniku LPO spojených s LP, je legitímnym prístupom neintervenčná watch and wait stratégia. Pre pacientov s disseminovanými alebo stigmatizujúcimi léziami je vhodná fototerapia, obzvlášť psoralen s UVA žiarením (PUVA) a nízкодávkový MTX. Používajú sa rôzne schémy dávkovania MTX (5 – 30 mg/týždeň), počas obdobia týždňov až rokov s liečebnými prestávkami alebo bez nich, podávaný

perorálne, subkutánne alebo intramuskulárne. PUVA aj MTX majú vysoký počet odpovedí, ale iba zriedkavo sa dosiahne dlhotrvajúca KR s regresiou všetkých lézií. Asi 40 % relapsov vzniká rýchlo v priebehu niekoľkých týždňov po redukcii dávky alebo vysadení liečby. Podobné výsledky sú pozorované aj pri liečbe INF- α , retinoidmi a ATB, ale dôkazy pre tieto modalitý sú príliš slabé, aby sa odporúčali pre 1. líniu liečby. Vzhľadom na vysoký výskyt relapsov je vhodná udržiavacia liečba, ktorá však môže byť spojená s oneskorenými komplikáciami, akými sú zvýšený výskyt nemelanómových kožných nádorov pri liečbe PUVA a vznik pečenej fibrózy po liečbe MTX. Pri väčších léziách (viac ako 2 cm) trvajúcich niekoľko mesiacov sa pred čakaním na spontánnu regresiu uprednostňuje excízia alebo RAT. Pri väčších léziách alebo léziách bez spontánnej regresie, ktorá nenastane po mesiacoch, treba vylúčiť progresiu do PCALCL. Kombinovaná CHT je neefektívna a má vedľajšie skoré aj neskoré nežiaduce účinky, preto sa všeobecne neodporúča (3).

Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm

Mycosis fungoides (MF) a Sézaryho syndróm (SS) predstavujú 65 % prípadov CTCL. Sú charakterizované monoklonovou proliferáciou CD4+/CD45RO+ pomocných T-buniek a stratou zreých T-bunkových antigénov na koži a v postihnutých orgánoch. SS je v súčasnosti podľa ISCL definovaný ako typický erytodermitický CTCL so znakmi leukemického postihnutia. Podľa WHO/EORTC sa SS oddeľuje ako osobitná skupina ochorenia od prípadov, ktoré inak spĺňajú kritériá pre SS, ale im predchádzal klinický typický MF. V tom prípade sa ochorenie označuje ako „SS, ktorému predchádzal MF“ alebo „sekundárny SS“.

Špecifika vstupných vyšetrení

V niektorých prípadoch sa môže diagnóza stanoviť na základe typických zmien vo svetelnom mikroskope, ako sú zreteľný epidermotropizmus atypických T-lymfocytov, zhľuky týchto buniek v epiderme (Pautrierove mikroabscesy) alebo pásy infiltrátov abnormálnych lymfocytov v hornej časti kože. Pri včasnom MF alebo pri erytoderмии môže byť hodnotenie iba na základe svetelnej mikroskopie náročné, keďže pri nich sú často zvýšené počty zápalových buniek. ISCL navrhol diagnostický algoritmus pre včasný MF (tabuľka 8). Pri erytodermitickom CTCL sú na presné stanovenie diagnózy potrebné viaceré biopsie kože, vyšetrenie krvi a/alebo biopsia zväčšených LU alebo iného postihnutého tka-

Tabuľka 11. ISCL/EORTC revízia pre staging MF a SS (4, 5)

Štádium	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Pokročilé ochorenie				
IIB	3	0 – 2	0	0,1
III	4	0 – 2	0	0,1
IIIA	4	0 – 2	0	0
IIIB	4	0 – 2	0	1
IVA1	1-4	0 – 2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0 – 2
IVB	1-4	0 – 3	1	0 – 2

niva. U pacientov s tumormi je veľmi dôležité rozlíšiť štádium T3 pri MF od iných podtypov CTCL. Pri klasickom MF tumorózna lézia spravidla vzniká v teréne kože zmenenej makulami alebo plakmi. Histologické vyšetrenie zväčšených uzlín je potrebné na potvrdenie buď MF (na stanovenie štádia), alebo iných CTCL. Prehľad vstupných vyšetrení je v tabuľke 9. Prognóza závisí od klinického štádia, pozri graf. Definitívny staging sa určuje podľa ISCL/EORTC klasifikácie a stagingu pre MF /SS, tabuľky 10, 11.

T klasifikácia

Hodnotenie kožného nálezu, hlavne vo včasných štádiách, je spravidla subjektívne. Keďže ulcerácie môžu vzniknúť pri infekcii a nekróze nádoru a navyše podľa multivariačnej analýzy nemia prognózu, v ISCL/EORTC klasifikácii nie je ulcerácia zahrnutá ako samostatné kritérium hodnotenia štádia. Či má počet lézií, ich spoločný objem, veľkosť najväčšej lézie alebo postihnutie špecifickej časti tela prognostický význam, nie je v súčasnosti známe. Subklasifikácia T4 nie je v závislosti od stupňa indurácie, erytodermy a šupinatena. Ak sa môže použiť viac ako jeden stupeň T klasifikácie, používa sa ten vyšší. Avšak v situácii, keď sa vyskytuje naraz tumor a erytodermia, môžu byť použité obidva T stupne (T₄₍₃₎).

Existujú najmenej dva histologické nálezy, ktoré majú prognostický význam, avšak v súčasnosti nie sú zahrnuté v T klasifikácii. 1) Folikulotropický MF je charakteristický prítomnosťou atypických CD4+ T lymfocytov, ktoré sú v okolí vlasového folikulu a infiltrujú ho (folikulotropizmus) zvyčajne bez epidermotropizmu a spravidla sa vyskytuje folikulárna mucinóza. Klinicky sa typicky klasifikuje ako T1 a T2 hoci histologicky sú infiltráty hlbšie, ako je typické pre plaky. Asociovaný je s horšou prognózou, ako sa očakáva na uvedené klinické štádium, 10-ročné prežívanie je horšie ako u pacientov s tým istým štádiom MF.

2) Veľkobunková transformácia je definovaná ako ³ 4-násobne väčšia veľkosť malých

lymfocytov s > 25 % infiltráciou kože a má aj nepriaznivú prognózu. Spravidla sa vyskytuje pri tumoróznom štádiu MF a môže byť CD30+, ale aj CD30-. Pri CD30+ treba myslieť aj na prípadnú koincidenciu MF a PCALCL, hoci pri makulách a plakoch je CD30+ prítomná skôr pri veľkobunkovej transformácii MF.

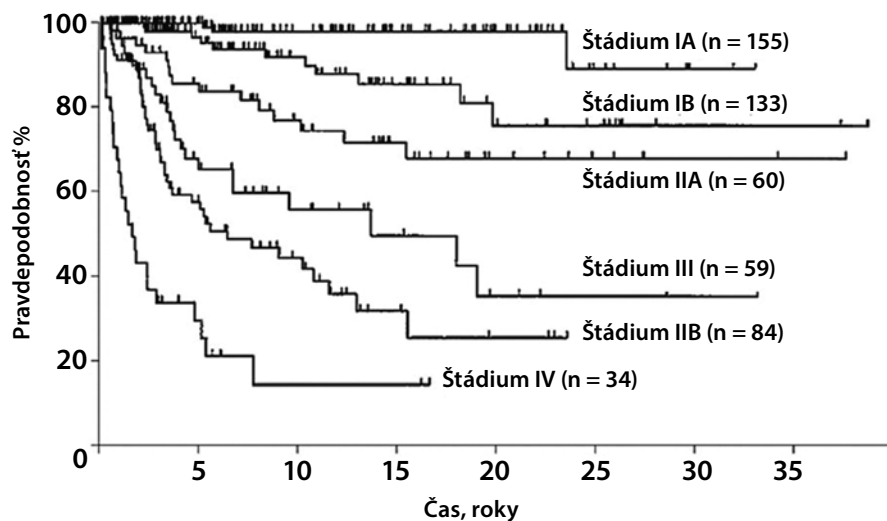
N klasifikácia

Palpovateľná lymfadenopatia (LAP) má nepriaznivý vplyv na prežívanie. ISCL/EORTC klasifikácia neodporúča biopsie LU, ktoré nie sú zväčšené pri fyzikálnom alebo zobrazovacom vyšetrení. Podľa definície je abnormálna LU vo veľkosti 1,5 cm v dlhšom rozmere alebo hociká hmatateľná LU bez ohľadu na veľkosť, ak je tuhá, fixovaná alebo je v skupine. Pri patologickom hodnotení LU sa môžu použiť dva histopatologické skórovacie systémy: National Cancer Institute a Veteran's Administration (NCI/VA) klasifikačný systém a Holandský systém, tabuľka 12. Okrem histopatologického stagingu LU sa zistil prognostický význam klonálnej prestavby TCR. Tú možno vyšetriť technikou Southern blot alebo technicky jednoduchou a senzitívnejšou metódou PCR. TCR prestavba sa dokázala aj u pacientov v nižších N štádiách. Zatiaľ sa tento poznatok zohľadňuje v TNM-B klasifikácii rozdelením štádií N1 a N2 do podskupín a a b. Biopsia uzliny u pacientov s MF/SS je spojená s rizikom infekčných komplikácií, hlavne u pacientov s erytodermiou, u ktorých je koža často kolonizovaná *stafylokokom*. Alternatívou môže byť „core“ biopsia alebo punkčná biopsia, obzvlášť ak sa kombinuje s prietokovou cytometriou. Týmto metódami však odobratá vzorka je spravidla nedostatočná alebo hranične reprezentatívna, neumožňuje posúdenie štruktúry LU, čo je potrebné pre N klasifikáciu.

M klasifikácia

Postihnutie orgánov je nezávislý významný prognostický faktor. Podľa ISCL/EORTC je sple-

Graf. Prežívanie špecifické pre ochorenie 525 pacientov s MF a SS podľa klinického štádia (IA-IV). Pre štádium IA verus IB, $p = 0,007$; pre štádium IB verus IIA, $p = 0,006$; pre štádium IIA verus IIB, $p < 0,001$; pre štádium IIA verus III, $p = 0,03$; pre štádium IIB verus III, $p = 0,09$; pre štádium IA-III verus IV, $p < 0,001$ (6)



Tabuľka 12. Histopatologický staging lymfatických uzlín pri MF/SS (4)

ISCL/EORTC klasifikácia	Holandský systém	NCI/VA klasifikácia
N1	1. stupeň: dermatopatická lymfadenopatia (DL)	LN0: bez atypických lymfocytov LN1: občasné a izolované atypické lymfocyty (bez tvorby zhlukov) LN2: veľa atypických lymfocytov alebo 3 – 6 bunkových zhlukov
N2	2. stupeň: DL a včasné postihnutie pri MF (prítomnosť cerebriformných jadier > 7,5 µm)	LN3: agregáty atypických lymfocytov; nodálna štruktúra je zachovaná
N3	3. stupeň: parciálne zmazanie štruktúry LU; veľa atypických cerebriformných monokleárnych buniek (CMB) 4. stupeň: kompletne zmazanie štruktúry	LN4: parciálne/kompletne zmazanie štruktúry LU atypickými lymfocytmi alebo pravými neoplastickými bunkami

nomegália hodnotená ako orgánové ochorenie dokonca bez bioptického potvrdenia, ak 1) je jednoznačne prítomná pri fyzikálnom vyšetrení alebo 2) sú dokázané zobrazovacím vyšetrením jej zväčšenie alebo mnohopočetné fokálne lézie. Poškodenie pečene by malo byť potvrdené histologicky. Vyšetrenie KD nie je potrebné vykonávať, ak nie sú známky ochorenia LU alebo krvi. Podľa ISCL/EORTC odporúčaní vyšetrenie KD treba vykonať u pacientov s B2 stagingom alebo pri patologicky zmenených hematologických nálezoch.

B klasifikácia

Signifikantné postihnutie krvi definované ako > 1 000 Sézaryho buniek/mm³ a/alebo > 20 % Sézaryho buniek má prognostický význam bez ohľadu na T a N staging (4, 5).

Liečba

1. Včasné štádiá (IA – IIA)

Väčšina pacientov má ochorenie diagnostikované vo včasnom štádiu. Včasné začatie liečby

nemá vplyv na prežívanie, preto sa odporúčajú neagresívne terapeutické prístupy s cieľom zmiernenia symptómov pri limitovanej toxicite liečby. U pacientov v IA štádiu, ktorí majú dlhé prežívanie, je možné použiť iba sledovanie bez liečby. Pri mnohopočetnom kožnom postihnutí je úvodnou liečbou „priama kožná liečba“. Na výber sú lokálne alebo intralezionálne kortikosteroidy (KS), PUVA alebo UVB žiarenie. Najefektívnejšie sú KS triedy I (potentné), akým je betametazon dipropionát 0,05 % alebo mometazon furoát 0,1 %. Pacienti v T1 štádiu touto liečbou dosiahnu 60 – 65 % KR a 30 % parciálnych remisii (PR). Intralezionálne KS sú efektívne pri plakoch a tumoroch. Pri pokročilejšom ochorení možno použiť PUVA alebo UVB. Počet KR s PUVA u pacientov s makulami je 58 – 83 % a celkových odpovedí je do 95 %. Na udržanie remisie sa môže použiť udržiavacia liečba v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch. PUVA je všeobecne dobre tolerovaná. Najčastejšie prejavy akútnej toxicity sú nauzea a fotosenzitivita. K oneskoreným nežiaducim účinkom sa radí poškodenie kože z ožiarovania,

stúpajúci výskyt kožných malignít, akými sú skvamózný karcinóm a melanóm. UVB (300 – 320 nm) je efektívne hlavne pri makulách a plakoch. Jeho nevýhoda je menší počet odpovedí a nižšia efektivita pri hlbších léziách. Zlepšenie odpovedí pri PUVA sa môže dosiahnuť v kombinácii s INF- α a retinoidmi. PUVA sa používa ako záchranná liečba po celokožnom žiarení elektrónmi (TSEB). Keďže ide o vysokorádiosenzitívne ochorenie, pri lokalizovaných formách je efektívna RAT. Rádioterapia sa môže použiť v 1. aj 2. línii, vo včasných a pokročilých štádiách ochorenia. Ďalšou možnosťou v prvej línii je lokálna chemoterapia mechloretamínom (nitrogen mustard, NM alebo karmustín). Táto liečba je nepraktická pri extenzívnych léziách a prináša riziko sekundárnych epidermálnych karcinómov. Častá je hypersenzitivita (až do 45 %) hlavne pri tekutej forme NM. V druhej línii sa používajú retinoidy a rexinoidy (bexarotén), INF- α , nízкодávkovaný perorálny (p.o.) MTX, inhibitory histónovej deacetylázy alebo denileukin diftitox.

2. Pokročilé štádiá (IIB – IVB)

Liečba pokročilých štádií alebo refraktérnych včasných štádií je problematická. Kombinovaná CHT neprináša benefit v prežívaní v porovnaní s konzervatívnymi prístupmi. Preferované sú lokálna liečba alebo biologicky modifikujúce lieky. Systémová CHT sa odporúča až po zlyhaní menej agresívnych prístupov. Pacienti spravidla progredujú/relapsujú na koži, preto ochorenie vyžaduje skôr lokálnu liečbu ako CHT. Výber liečby závisí od veku, výkonnostného stavu, rýchlosti progresie/relapsu, rizika myelosupresie a štádia ochorenia. Vo všeobecnosti INF- α , bexarotén, vorinostat a denileukin diftitox sa používajú pred systémovou liečbou. V zriedkavých prípadoch pacientov v IVB štádiu pri dobrom výkonnostnom stave je odporúčaná systémová liečba vrátane transplantčných prístupov. V systémovej liečbe sa používajú alkylačné látky (cyklofosamid, chlorambucil), antracyklíny, purínové analógy, etopozid. CHT má spravidla vysoký počet odpovedí, ktoré trvajú veľmi krátko. Nie je stanovené, ktorá liečba je najlepšia. Vzhľadom na vysoké riziko infekcií a myelosupresie sa preferuje monoterapia (nízкодávkovaný MTX p. o., chlorambucil, cyklofosamid a etopozid). Pre pacientov s agresívnym rastom je vhodný gemcitabín, pentostatín alebo lipozomálny doxorubicín. Výsledky autológnej transplantácie krvotvornými kmeňovými bunkami (KKB) nie sú optimistické. Napriek limitovaným údajom o tejto liečbe u mladých pacientov, ktorí majú veľmi zlú prognózu (IIIB

alebo IV štádium, transformácia ochorenia alebo relapsované/refraktérne ochorenie), by sa malo zväžiť použiť tejto liečebnej modality. Alogénna transplantácia KKB je vhodná pre mladých pacientov s pokročilým ochorením, ak neodpovedali na INF- α , bexarotén, HDACi alebo denileukin diftitox. Extrakorporálna fotoforéza je vhodná pre pacientov s erythrodermiou a cirkulujúcimi malígnymi bunkami.

5. Transformácia ochorenia

Hoci väčšina pacientov s makulami a plakmi má ochorenie s indolentným priebehom, môže ochorenie progredovať do kožných tumorov alebo vo forme postihnutia LU a orgánov. Kožné tumory vznikajú buď rastom malých atypických MF – lymfocytov do hĺbky, alebo veľkobunkovou transformáciou. Preto ak sú prítomné tumorózne noduly, je dôležitá biopsia lézie, keďže liečba a prognóza je iná pre pokročilý MF a transformované ochorenie. Incidencia transformácie z MF je 8 – 39 % a je asociovaná s veľmi zlou prognózou s mediánom prežívania menej ako 2 roky, s krátkym prežívaním u pacientov, u ktorých transformácia vznikla včasne po stanovení diagnózy. Medzi rizikové faktory pre transformáciu patrí pokročilé ochorenie MF, elevácia $\beta 2$ -mikroglobulínu a LDH. U mladých pacientov treba včasne začať systémovú CHT a zväžiť autológnu alebo alogénnu transplantáciu KKB. Odporúča sa zväžiť konsolidačnú RAT u mladých pacientov s lokalizovaným ochorením. U starších alebo „fragilných“ pacientov s lokalizovaným ochorením sa tiež môže použiť lokálna RAT, po ktorej niekedy nastane dlhotrvajúca remisia.

6. Sézaryho syndróm

Pacienti s SS môžu byť v III. alebo IV. štádiu. Medián 5-ročného prežívania podľa jednej z klinických štúdií bol 5,1 roka (0,4 – 18,6 roka). Táto skupina pacientov predstavuje vážny terapeutický problém. Často majú výrazné svrbenie a vysoké riziko infekcií, ktoré komplikujú liečbu. Trvanie remisie po liečbe je spravidla veľmi krátke. Liečba je veľmi podobná liečbe pri pokročilých štádiách MF. Systémová liečba alebo TSEB sa odporúča, ak zlyhá PUVA. Pacienti s erythrodermiou sú mimoriadne citliví na RAT, preto sa môžu znížiť dávky RAT. Liečba kožnej spravidla *stafylokokovej* infekcie taktiež vedie k zlepšeniu kožného nálezu. Extrakorporálna fotoforéza (ECP) je pri SS účinnejšia v porovnaní s ostatnými štádiami MF. Podľa odporúčaní v Spojenom kráľovstve je ECP indikovaná ako iniciálna liečba u pacientov s cirkulujúcimi lymfocytmi. Používajú sa rôzne režimy. Pozostávajú z intenzívnej indukčnej liečby a potom z udržiavacej fázy. Odpoveď

Tabuľka 13. Prehľad liečebných možností pre MF/SS (5)

Liečba	MF		SS / Erythroder. MF	Komentár
	Skoré štádium	Pokročilé štádium		
Sledovanie	+			V IA štádiu; pri jednej lézii má RAT kuratívny efekt
Lokálne kortikoidy	++++	++	+++	Jednoduchá Th s kontrolou symptómov; toxicita pri dlhodobej aplikácii
Bexarotén lokálne	+			Jednoduchá liečba pri limitovanom ochorení; NÚ: lokálna reakcia
PUVA	++++	+	+++	Pravidelná liečba 2- alebo 3-krát týždenne; môže sa kombinovať s retinoidmi/rexinoidmi
UVB	+++	+	++	Pravidelná liečba 2- alebo 3-krát týždenne; viac dostupné ako PUVA
Lokálna CHT (Karmustín)	+			Ak je limitovaný počet lézií; -NÚ: lokálna reakcia a telangiektázie; používaná zriedkavo
Nitrogen mustard				- pri masťovej forme je menej problémových lokálnych reakcií; v súčasnosti ťažko dostupný
Imiquimod	+			Pri malých léziách s limitovaným počtom
Fotodynamická liečba	+			Ak je limitovaný počet lézií; obmedzená dostupnosť
Retinoidy p.o.	+	+	+	Zvyčajne v 2. línii; menej používaný, ak sú dostupné bexarotény
Bexarotén p.o.	++	+++	+++	Zvyčajne v 2. línii; môže sa použiť v kombinácii s PUVA alebo INF- α ; niektoré remisie sú dlhotrvajúce; NÚ: hypotyreóza a hypertriglyceridémia vyžadujúce liečbu, raš a bolesti hlavy
INF- α	++	+++	++++	Druhá línia liečby; potreba podávania s.c. injekcií v dávke 3 – 5 MU/deň; NÚ: slabosť; monitor Leu a hormónov ŠŽ; môže sa kombinovať s PUVA, retinoidmi, bexaroténmi
HDACi (vorinostat)	+	+++	++++	Po 2. línii liečby; jediný v súčasnosti schválený HDACi; p.o. forma; u niektorých pacientov je efekt závislý od dávky; NÚ: slabosť, letargia, trombocytopenia, elevácia Kr, zmeny chuti; môže zmierniť svrbenie, dokonca aj keď sa lézie nezmenia; niektoré odpovede môžu byť dlhotrvajúce
Nízkodávkovaný p.o. MTX	+	+++	++	Všeobecne dobre tolerovaný; úvodná dávka 20 – 30 mg/týždeň až do 60 – 70 mg/týždenne; NÚ: cytopénia, riziko poškodenia pečene pri dlhodobom používaní; veľmi efektívne pri súčasnom výskyte lymfomatoidnej papulóze; môže sa použiť s kortikosteroidmi, ECP, PUVA, INF- α
Lokálna RAT	+	+++		Ak sú lokalizované alebo veľké plaky a tumorózne noduly, dosiahnu sa dlhotrvajúce remisie
TSEB	+	++	+	Pri rozsiahlom ochorení, môže trvať 6 – 10 týždňov
Systémová CHT			++	Po 2. línii liečby; výber je bohatý; závisí od tolerancie pacienta, rizika infekcií; relatívne krátkotrvajúca remisia
ECP		++++	+	Dobre tolerovaná liečba; ak je detekovaný cirkulujúci klon; nie u pacientov s SS a súčasným výrazným postihnutím LU alebo orgánov; NÚ sú zriedkavé; potreba i.v. prístupu + riziko infekcií; často v kombinácii s p.o. kortikosteroidmi, INF- α , bexaroténom, nízkodávkovaným MTX
AutoTx			+	V selektovaných prípadoch
Alo Tx			+	V selektovaných prípadoch
Denileukin diftitox			++	Po 2. línii liečby; musí byť prítomná expresia CD25 (hoci efektivita bola pozorovaná aj pri CD25-); NÚ: „capillary leak“ syndróm, teploty a retencia tekutín; niektoré odpovede sú dlhotrvajúce aj u ťažko predliečených pacientov
Alemtuzumab			+	Po 2. línii liečby; imunosupresívum
Preteázomový inhibitor				V klinických skúškach
Imunomodulačné lieky (lenalidomid)				V klinických skúškach

MF – mycosis fungoides, SS – Sézaryho syndróm, PUVA – psoralen UV-A žiarenie, UVB; UV-B žiarenie, ECP – extrakorporálna fotoforéza, Auto Tx – autológna transplantácia kmeňovými krvotvornými bunkami (KKB), Alo Tx – alogénna transplantácia KKB, HDACi; inhibitor histónovej deacetylázy, TSEB – total skin electron beam (celokožné žiarenie elektrónmi), NÚ – nežiaduce účinky, Th – liečba, RAT – rádioterapia, CHT – chemoterapia, MTX – metotrexát, p.o. – perorálne, s.c. – subkutánne, Leu – leukocyty, ŠŽ – štítna žľaza, Kr – kreatinín
Frekvencia použitia: +++++, takmer vždy; +++, veľmi často; ++, často; +, priležitostne

môže nastať po viac ako 6 mesiacoch. Na zvýšenie počtu odpovedí sa môže použiť kombinácia ECP s bexaroténom, PUVA, INF- α . V 2. línii sa môže použiť bexarotén, denileukin diftitox, HDACi a alemtuzumab. Podľa niektorých štúdií pacienti s erythrodermiou dosahujú lepšie odpovede ako pacienti s postihnutím LU a orgánov. U mladých pacientov jednou z liečebných možností je CHT vrátane transplantčných stratégií.

Prehľad liečebných modalít pri MF/SS je v tabuľke 13 (5).

Záver

Primárne kutánne lymfómy predstavujú osobitú skupinu extranodálnych lymfoproliferatívnych ochorení. Klasifikačné systémy vytvorené špeciálne pre PCL umožňujú optimálny výber liečby. Liečba je pri jednotlivých podtypoch PCL

odlišná. Na rozdiel od systémových foriem LPO dominuje lokálna liečba. Vzhľadom na rôzne histologické podtypy je prognóza rôzna.

Literatúra

1. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(2): 479–484.
2. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH. European Organization for Research and Treatment of cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendation for management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112(5): 1600–1609.
3. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendation for treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118(15): 4024–4035.

4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(6): 1713–1722.
5. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114(20): 4337–4353.
6. Kim ZH, Liu HL, Mraz-Gemhard M, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003; 139(7): 857–866.

MUDr. Miriam Ladická
Oddelenie klinickej hematológie
a transfuziológie,
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
ladicka@nou.sk

